ITEM 297 : TUMEUR DU COL UTERIN

- Anatomie physiologie :
Muqueuse exocervicale = muqueuse pavimenteuse malpighienne. Muqueuse endocervicale = muqueuse cylindrique.
La zone de jonction pavimento-cylindrique est **hormono-dépendante** (= localisation variable)
  - Puberté/ grossesse / TH progestatif : réapparition physiologique de la muqueuse cylindrique sur l'exocol = Ectropion
  - Ménopause : La jonction pavimento-cylindrique se rétracte dans le canal endocervical
- **Ectropion** = réapparition physiologique de la muqueuse cylindrique sur l'exocol → surface dynamique, de régénération, active à partir de cellules de réserve sous forme de métaplasie malpighienne = **Zone de transformation propice à l'infection à HPV**

Histoire naturelle : apparition au niveau de la **zone de jonction pavimento-cylindrique**
- FdR principal = **infection à HPV de haut risque oncogène** : sans conséquence clinique, régresse dans 90% des cas
- **Néoplasie intra-épithéliale cervicale** (CIN) : évolue vers un cancer du col (**< 1%** des CIN1, proportion plus élevée pour les CIN2 et 3, délai entre **5 et 20 ans** ou plus rapidement si HPV-16), ou régresse spontanément (**70%** des CIN1, **40%** des CIN2 sur 2 ans). Augmentation de l'incidence et diminution de l'âge des patientes
- **Adénocarcinome *in situ*** (1% des lésions précancéreuses) : chez la femme de 25-30 ans, 90% HPV-induit (HPV 18 ++)
- **Cancer du col utérin** : franchissement de la lame basale par les cellules cancéreuses

PAPILLOMAVIRUS

HPV = virus à ADN à transmission direct par contact cutané ou muqueux (rapports sexuels, même protégé par un préservatif), de 120 types différents (40 ont un tropisme génital)
- Infection très fréquente (80% des femmes), le plus souvent transitoire, régression spontanée en 1 à 2 ans (90% des cas)
- HPV à haut risque oncogène (**16++, 18++**, **31**, **33**, **35**…) : à l'origine de **cancer du col** (retrouvé dans **99,7%** des cas), **ORL** (**oropharynx** et **amygdale**) de **l'anus**, du **pénis**, de la **vulve** et du **vagin**
- HPV à bas risque (**6, 11**…) : condylomes acuminés
- FdR d'infection à HPV : **Partenaires multiples, tabac**, femmes jeunes.

➞ **Test HPV** : recherche de la présence d'ADN viral des HPV de haut risque (VPN proche de 100%)

Vaccination anti-HPV

= Vaccins préparés à partir de particules virales non infectantes (virus *like* particule L1)
- **Gardasil®** = vaccin tétravalent : HPV de haut risque 16 et 18 + HPV de bas risque 6 et 11
- **Gardasil 9** = vaccin nonavalent : Gardasil® + sérotypes 31, 33, 45, 52, 58
- **Cervarix®** = vaccin bivalent : HPV de haut risque 16 et 18
- Indication :

. vaccination de toutes les filles et de tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible de 15 à 19 ans révolus. La vaccination reste recommandée jusqu'à 26 ans pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes *(mise à jour HAS 2019)*

. en 3 injections à M0, M1/M2 et M6
- Prévient 50% des lésions intra-épithéliales de haut grade et **70%** des cancers invasifs du col de l'utérus
- Prévention du condylome acuminé par le Gardasil®

➞ Taux de couverture en France très faible = **17%**

- Dépistage reste indispensable

NEOPLASIE INTRA-EPITHELIALE CERVICALE

= **Lésion précancéreuse asymptomatique** : anomalie de l'épithélium pavimenteux, naissant à la zone de jonction entre épithélium pavimenteux (exocol) et cylindrique (endocol), particulièrement fragile aux infections par HPV
- Le délai moyen entre la contamination HPV et la survenue d'une néoplasie intra-cervicale est de **10 à 12 ans**

Dépistage

Frottis cervico-utérin

= Dépistage individuel : 1er FCU **à 25 ans**, contrôlé **à 1 an** puis réalisé **tous les 3 ans** jusqu'à **65 ans**, chez **toutes les femmes**
- Dépistage pendant la grossesse possible
- Très spécifique (> 95%) mais peu sensible (50-80%) ➙ Sa réalisation diminue de **90%** le risque de cancer
- Mise à jour HAS 2019 : pour les femmes de 30 à 65 ans :
. Dépistage primaire par test HPV (et non plus par frottis standard) (test HPV 3 ans après frottis normal à partir de 30 ans)
. Si test HPV négatif : délai de 5 ans avant un nouveau test

Méthode

= **Spatule d'Ayre** pour l'exocol et **cytobrosse** pour l'endocol (ou **endobrosse** si jonction squamo-cylindrique endo-cervicale) : en dehors des règles, en l'absence d'infection, à distance d'un rapport sexuel, avant le TV, après pose d'un spéculum sans lubrifiant
- **Frottis conventionnel** (prélèvement étalé sur une lame) : récupération de seulement 20-30% des cellules de la cytobrosse, qualité d'étalement aléatoire
- **Frottis en phase liquide** : récupération de la quasi-totalité des cellules, recherche d'HPV ou d'autre pathogène possible sur le même prélèvement, mais coût plus élevé
➙ Qualité du prélèvement : aucune valeur si ne comporte pas de **cellules glandulaires**

Résultat

Classification de Bethesda : **ininterprétable** (à refaire), **normal**, **inflammatoire** (normal) ou **anormal**
- **AGC** : atypie des cellules glandulaires
- **ASC-US** (3-5%) : atypie des cellules malphigiennes de signification indéterminée
- **ASC-H** (rare) : signification indéterminée mais plus inquiétant (40% de haut grade)
- **LIEBG** (ou **LSIL** : 2%) : lésion intra-épithéliale de bas grade
- **LIEHG** (ou **HSIL** : 0,5%) : lésion intra-épithéliale de haut grande (RR à 40% d'évolution en cancer)
➙ Le FCU est un examen de dépistage : corrélation imparfaite avec les résultats histologiques

CAT

ASC-US

= Frottis indéterminé : normal dans 90% des cas, mais lésion intra-épithéliale dans **10%** des cas
- **Recherche d'HPV à haut risque** : - Si HPV- : VPN proche de 100% ➙ reprise du **FCU** à 3 ans
- Si HPV+ : réalisation d'une **colposcopie ± biopsies**
- **MàJ HAS 2019 : à partir de 30 ans dépistage primaire par test HPV :**
  - **si test HPV négatif : test HPV à refaire à 5 ans**
  - **si test HPV positif : frottis standard**
    - ➙ **si ASC-US+ ➙ colposcopie**
    - ➙**si négatif ➙ test HPV à 1 an : si négatif test HPV à 5ans ; si positif colposcopie**

AGC

Si < 45 ans : **Test HPV, colposcopie si test +,** curetage endocervical, contrôle FCU à 3 ans si négatif
Si > 45 ans : exploration utérine (écho pelvienne et biopsie endométriale + test HPV)

LSIL

= Dysplasie de bas grade : 2/3 disparaissent spontanément
- **Colposcopie d'emblée**

HSIL ou ASC-H

- **Colposcopie** avec **biopsie d'emblée**

Diagnostic

Colpo-scopie

➙ Indication:
. **Atypie glandulaire** (d'emblée) : endocervicale, endométriale ou ADK endocervical
. **Atypie pavimenteuse** : **ASC-H** ou **HSIL** (d'emblée), **ASC-US/AGC** avec **HPV+** ou **LSIL**
Colposcope : visualisation du col et réalisation des biopsies, idéalement en 1ère partie de cycle (col ouvert)
- **Examen du col sans préparation** : tuméfaction, ulcération, vascularisation (filtre vert), leucoplasie…
- **Application d'acide acétique** = **zone blanche acidophile** (riches en protéines) : visualisation de la zone de jonction cylindro-malpighienne et d'éventuelles lésions intra-épithéliales
- **Application de lugol** = **test de Schiller** : coloration brûnatre de l'épithélium pavimenteux de l'exocol (riche en glycogène), alors qu'une lésion intra-épithéliale ne sera pas colorée au lugol (iodo-négative, aspect jaune)
- **Biopsie des zones suspectes** (zones acidophiles et iodonégatives) + schéma daté-signé
➙ Aucune valeur si ne visualise pas la zone de jonction :
- FCU LIEHG et zone de jonction non vue à la colposcopie ➙ **conisation** à but diagnostique
- FCU LIEBG/ASC-US et zone de jonction non vue à la colposcopie ➙ **contrôle du FCU** à 6 mois

	Analyse histologique des biopsies		**= Classification de *Richard*** : - **CIN1** = **dysplasie légère** : anomalies cellulaires < 1/3 inférieur de l'épithélium - **CIN2** = **dysplasie modérée** : anomalies cellulaires atteignant les 2/3 profonds de l'épithélium - **CIN3** = **dysplasie sévère** ou **cancer *in situ*** : anomalies de toute la hauteur de l'épithélium = Classification de *Richard* remplacée par la classification de **Bethesda depuis 2014** **- LSIL** (=CIN1) - **HSIL** (=CIN 2 et 3) - **AIS** (ADK in situ)
PEC	**LSIL/ CIN1**		- **Surveillance par FCU** et **colposcopie** tous les **6 à 9 mois** : disparition spontanée dans 2/3 des cas en 2 ans - **Traitement uniquement si lésion persistante > 18 mois** (ou si surveillance difficile) : privilégier la **vaporisation au laser** (aucune analyse histologique, mais diminue morbidité obstétricale) à la **résection à l'anse diathermique** - Aggravation en CIN2 ou 3 : **conisation**
	HSIL / CIN 2 et 3		**Conisation** = **exérèse chirurgicale**, généralement **à l'anse diathermique** - Examen histologique : limites d'exérèses endo- et exocervicale ➙ découverte possible d'un cancer
		Complication	- Précoce : **hémorragie per**- ou **post-opératoire** - Tardive : - **FdR obstétricale** : accouchement prématuré, petit poids de naissance - **Sténose cervicale cicatricielle** : surveillance difficile - **Obstruction cervicale cicatricielle** (très rare) : dysménorrhée/aménorrhée
		Surveillance	➙ Le risque de cancer infiltrant du col de l'utérus est 4 à 5 fois plus élevé après le traitement d'un CIN2 ou 3, principalement dans les 1ère années post-opératoire - **FCU + test HPV** : à 3-6 mois, à 18 mois puis 1/an (pendant au moins 10-20 ans)
	AIS		- **Résection profonde + hystérectomie** complémentaire
	Pronostic		- **Guérison dans 90%** des cas quelle que soit la méthode de traitement - **Surveillance** : Cytologie + HPV dans les 3 à 6 mois - Si normaux : Surveillance à 6 mois-1 an puis tous les ans pendant 20 ans - Si anormaux : colposcopie à prévoir

AUTRES LESIONS BENIGNES DU COL

Cervicite	SF	- **Douleurs pelviennes** (à la mobilisation utérine), **métrorragies post-coïtales**, **leucorrhées louches** voire malodorantes
	SC	- **Muqueuse exocervicale rouge, inflammatoire**, **ectropion** saignant au contact - **Glaire cervicale louche** ➙ En cas d'ulcération indurée et fragile, voire de bourgeon irrégulière hémorragique : évoquer un **chancre syphilitique** ou une **tuberculose du col** ➙ biopsie
	TTT	- **Ovule antibiotique ou antiseptique local**, **antalgiques ou anti-inflammatoire**
Fibrome ou polypes fibreux accouchés par le col	PC	- **Tumeur bégnine** accouchée par le col - Plus volumineux que les polypes muqueux - Naissent dans la cavité utérine - Biopsie systématique : **pour éliminer un sarcome**
Polype		= **Tumeur muqueuse ± volumineuse** : saignements au contact, risque de **surinfection** - **Si femme ménopausée** : vérification de la cavité utérine en échographie ou en hystéroscopie à la recherche d'autres polypes.
	TTT	- **Exérèse au bistouri** ou **par plusieurs tours de spire** sous AL
	DD	- **Fibrome** ou **polype accouché par le col** : généralement plus volumineux
Endo-métriose cervicale		= **Îlots de tissu endométrial situés sous un épithélium malpighien normal** : généralement secondaire à des traumatismes ou des gestes thérapeutiques cervicaux réalisés trop près des règles
	C	- **Microhémorragies cervicales** en période prémenstruelle - Examen au spéculum : **tâches de « goudron » bleutées**

CANCER DU COL UTERIN

= 4e cancer de la femme dans le monde, 11e en France (3000 cas/an, 1000 décès/an), incidence maximale à **48 ans**
- Histoire naturelle : infection cervicale persistante à HPV de haut risque → constitution d'une lésion intra-épithéliale cervicale au niveau de la jonction exo-endocol → rupture de la membrane basale : **invasion stromale** < 1mm (risque de dissémination nul), **micro-invasifs** < 5 mm (risque d'ADP : 5-6%) puis **cancer invasif vrai**
- Extension surtout **locorégionale** et **lymphatique** vers les chaînes **iliaques externes**, **iliaques primitives** puis **lombo-aortique**, métastases viscérales (foie, poumons) très tardives

FdR

- **Infection persistante à HPV de haut risque** : facteur nécessaire (99% des cas), dont 70% d'HPV 16/18
- **Tabagisme** : 2ème facteur de risque
- FdR d'HPV : 1ers rapports sexuels précoces **< 17 ans** (risque x 2), partenaires sexuels multiples (≥ 2)
- **Immunodépression** (VIH, immunosuppresseur…)
- **Bas niveau socio-économique = Absence de dépistage** = FdR principal
- **Contraception oestroprogestative** (discuté)

→ Cancer non hormonodépendant

Histo

- **Carcinome épidermoïde** (80-90%) de **l'épithélium para-malpighien exocervical**
- **Adénocarcinome** (10-20%) de la **muqueuse cylindrique endocervicale** : pronostic plus sombre (ADP plus fréquentes)
- Autres : **carcinome adénosquameux**, **tumeur conjonctive** (**sarcome**), mélanome, lymphome, tumeurs 2nd

Diagnostic

SF

- Femme de **45 à 55 ans** généralement
- **Asymptomatique** : dépistage par FCU ou sur colposcopie ou conisation d'un FCU à risque

→ 40% des femmes ne sont pas dépistées par FCU
- **Métrorragie** : de sang rouge, indolores, capricieuses, souvent **provoquées** (rapport sexuel…)
- **Pertes muco-purulentes** (infection associée) : **leucorrhées rosées**
- **Dyspareunie**
- Forme avancée : **obstruction urétérale, douleurs pelviennes, épreintes, dysurie, OMI, cruralgies …**

SC

- **TV pathologique** : **induration**, **saignement au contact**, **indolore**
- Dans les formes **asymptomatiques :**
  . **TV sans anomalies**
  . **Speculum :** zone rouge d'apparence banale à biopsier
- Dans les formes **symptomatiques :**
  . **TV pathologique** : **induration**, **saignement au contact**, **indolore**
  . **Speculum : tumeur** bourgeonnante, friable ou ulcérée, saignant au contact, avec une base indurée
- **Colposcopie** (forme non visible à l'œil nu) : vaisseaux atypiques, zone très acidophile, iodo-négative
- **Biopsies orientées au spéculum** (si lésion visible) ou **sous colposcopie**
- Biopsies d'une pièce de conisation si biopsie sous colposcopie non réalisable (zone de jonction pavimento-cylindrique non visualisable)

Cas particuliers

- **Cancer de l'endocol** (diagnostic difficile) : col normal, ou gros, renflé « en barillet », saignement
- **Cancer du col restant** après hystérectomie subtotale (contre-indiquée en cas d'infection HPV)
- **Cancer du col chez la femme enceinte** : métrorragies précoces, abondantes (parfois banalisées car métrorragies fréquentes pendant la grossesse)

Bilan d'extension

- **Clinique** (± **sous AG** au mieux) : **Spéculum et TV** (extension vaginale), **TR** (extension paramétriale et rectale)
- Marqueurs tumoraux : **SCC** (carcinome épidermoïde) ± **ACE** (ADK) (pas pour le diagnostic mais pour le suivi)
- **IRM pelvienne et lombo-aortique** = examen de référence : évaluation précise du stade FIGO, extension au paramètre, à la cloison vésico-vaginale et à la paroi rectale, ADP lombo-aortiques, dilatation urétéropyélique
- **PET-scanner** : en cas de tumeur **> 4 cm** (**IB2**)
- **Cystoscopie** ou **rectoscopie :** si suspicion d'envahissement vésical ou rectal
- **Lymphadénectomie par coelioscopie** (**curage lombo-aortique**) : évaluation fiable du statut ganglionnaire en cas de stade ≥ IB2 ou d'ADP pelvienne suspecte à l'IRM

Classification FIDO (2018)

Stade I : cancer strictement limité au col			
Stade IA		Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm	
	IA1	Profondeur ≤ 3 mm, largeur ≤ 7 mm	
	IA2	3 mm < profondeur ≤ 5 mm et largeur ≤ 7 mm	
Stade IB		Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA	
	IB1	T < 2 cm	
	IB2	2 ≤ T < 4 cm	
	IB3	T ≥ 4 cm	
Stade II : cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin			
Stade IIA		Jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin	
	IIA1	T ≤ 4 cm	
	IIA2	T > 4 cm	
Stade IIB		Paramètres proximaux	
Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose)			
Stade IIIA		Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur	
Stade IIIB		Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet)	
Stade IIIC	**IIIC1**	Atteinte ganglionnaire pelvienne	
	IIIC2	Atteinte ganglionnaire lombo-aortique	
Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale			
Stade IVA		Organe adjacent (vessie, rectum) (sur biopsie et non imagerie)	
Stade IVB		A distance	

TTT

Cancer micro-invasif (IA)	= 7% des cancers du col : femme jeune < 40 ans, diagnostic uniquement histologique, infra-clinique	
	Carcinome in situ avec micro-invasion stromale débutante (< 1 mm)	**- Conisation** suffisante **- Trachélectomie** : ablation par voie intra-vaginale du col utérin et du 1/3 supérieur du vagin → permet de conserver la fécondité - **En cas d'emboles +** : traiter comme un IA2/IB1
	Stade IA1 (invasion stromale ≤ 3 mm)	= 0,6% d'atteinte ganglionnaire **- Conisation** suffisante si IA1 < 1 mm **- Trachélectomie** - **Hystérectomie totale** sans lymphadénectomie selon le contexte
	Stade IA2 (invasion 3 à 5 mm)	= 5% d'atteinte ganglionnaire **- Hystérectomie totale + lymphadénectomie pelvienne** - Si embole : **chirurgie élargie aux paramètres** (hystérectomie élargie)
Stade IB1	**Chirurgie 1ère**	- **Colpo-hystérectomie élargie** ± **annexectomie bilatérale** **- Lymphadénectomie pelvienne** → **Intervention de Wertheim** (voie abdominale) ou **de Schauta** (voie vaginale) - Chirurgie conservatrice : **trachélectomie élargie + curage pelvien** ± **Curithérapie** post-opératoire
	Irradiation exclusive	- Associe : - **Radiothérapie externe pelvienne ± lombo-aortique** - **Curiethérapie utéro-vaginale**
	Association radio-chirurgie	- **Curithérapie utéro-vaginale** ± **radiothérapie** - **Traitement chirurgical** après 6-8 semaines par **intervention de Wertheim**
	→ En cas d'envahissement ganglionnaire ou de marges d'exérèse positive : **radiochimiothérapie concomitante** complémentaire	
Stade IB2 à III	**- Radiochimiothérapie concomitante 1ère** : chimiothérapie à base de cisplatine + 5FU - Complétée par une **curithérapie utéro-vaginale** de surimpression ± **Chirurgie** (après 6-8 semaines, non systématique) : **colpo-hystérectomie élargie**, voire **pelvectomie antérieure** (utérus et vessie), **postérieure** (étendue au rectum) ou **totale**	

	Complications	**- Morbidité chirurgicale :** . Préopératoire : hémorragies sur plaie vésicale, urétrales ou digestives, complications thrombo-emboliques . Post-opératoire : dysurie, sténoses urétérales, fistule vésicale ou urétérales 2nd, lymphocèle après chirurgie lympho-nodal - **Morbidité liée à la radiothérapie** : . Précoce : asthénie, troubles digestifs, cystite, rectite, réactions cutanées . Tardive : fibrose ou sclérose sous cutanée, fibrose pelvienne, sténose vaginale (dyspareunie), sténose urétérale +/- fistule, cystite, rectite, sigmoïdite, iléite …
	Pronostic	= Les principaux facteurs pronostiques : **- Stade FIGO** **- Volume tumoral** **- Envahissement lympho-nodal**
	Mesures associées	- **Suivi clinique** tous les 4 mois la 1e année puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis 1/an ± **Frottis du dôme vaginal** à **6 mois**, **12 mois** puis **1/an** (ininterprétable en cas de radiothérapie) ➔ Aucun examen complémentaire systématique de suivi - Récidive le plus **souvent dans les 2 ans, mais 10 % après 5 ans** - En cas de grossesse : surveillance renforcée, **césarienne systématique** - Aucune contre-indication à un traitement hormonal substitutif ultérieur